# Die wichtigsten lymphatischen Filariosen des Menschen (Nematoda, Spirurida, Onchocercidae)

Herbert AUER & Horst ASPÖCK

**Abstract**: **The most important filariases of humans (Nematoda, Spirurida, Onchocercidae).** This paper presents an overview of the three most important parasites causing lymphatic filariasis: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* and *B. timori*. About 120 million people are infected, mainly with *Wuchereria bancrofti*, in 76 countries in Africa, the Americas and Asia. The adult filariae live in the connective tissue, lymph nodes or lymphatic vessels of humans. They grow up to 10 cm long and produce thousands of microfilariae which circulate in the peripheral blood system usually at night. During the day (circadian rhythm) they remain in the capillaries of the lung. Mosquitoes of the family Culicidae ingest the microfilariae along with their blood meal, and the larvae migrate into the thoracic flight muscles where they undergo two molts and develop into the infectious metacyclic third-stage larvae. The infective larvae migrate from muscles to the biting mouth parts. During consumption of a subsequent blood meal the larvae are deposited on the skin adjacent to the bite wound and crawl into the open wound.
There is a wide spectrum of manifestations of the disease; today we differentiate between five patient groups: 1) endemic normals (exposed people with no indication of disease), 2) asymptomatic microfilaraemics, 3) persons with acute filarial disease with or without microfilariaemia, 4) persons with chronic disease with or without microfilariaemia, and 5) persons with tropical pulmonary eosinophilia (TPE). Chapters on diagnostic, therapeutic and prophylactic possibilities complete this synoptic overview about lymphatic filarioses.

**Key words**: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. timori*, lymphatic filariasis, Culicidae, *Aedes* sp., *Anopheles* sp., *Culex* sp., *Chrysops* sp., *Wolbachia*.

## Inhaltsübersicht



H. ASPÖCK (Hrsg.):
Krank durch Arthropoden,
Denisia **30** (2010):
765–774

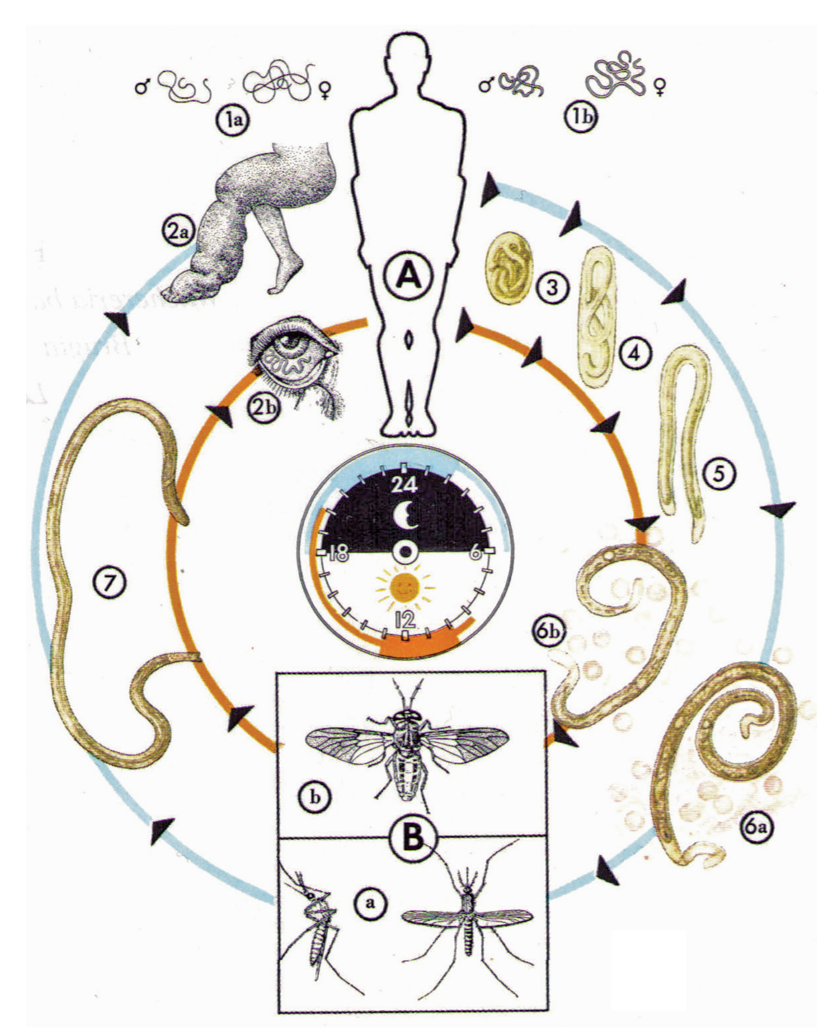



**Abb. 1**: Entwicklungszyklus von *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* und *Loa loa.* Der Mensch ist für alle drei Filarien-Spezies Endwirt (A), in deren Lymphgefäßsystem (*Wuchereria* und *Brugia*, 1a und 2a) oder Unterhautbindegewebe (*Loa loa*, 1b und 2b) die adulten männlichen und weiblichen Würmer (1a und 1b) leben. Die weiblichen Würmer produzieren Eier, die bereits ausgebildete Larven enthalten (3). Durch einen Streckungsprozess entstehen sogenannte „gescheidete Mikrofilarien", weil die Mikrofilarien in den Ei-Hüllen verbleiben (4 und 5). Die Mikrofilarien von *Wuchereria bancrofti* und *Brugia malayi* zirkulieren in der Regel um Mitternacht, jene von *Loa loa* zur Mittagszeit im peripheren Blut. Zur Weiterentwicklung müssen die Mikrofilarien von geeigneten Zwischenwirten (B), nämlich Insekten, (für *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*: Verschiedene Spezies der Genera *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*, *Anopheles* (a); für *Loa loa*: *Chrysops*-Arten, b) aufgenommen werden. In den Zwischenwirten wandern die Mikrofilarien in die Thoraxmuskulatur ein, wo sie sich zu infektiösen metazyklischen Larven weiterentwickeln (7). Anschließend wandern sie in den Kopf des Insekts und verlassen bei der nächsten Blutmahlzeit aktiv den Zwischenwirt und gelangen über den Stichkanal wiederum in den Menschen, wo sie zu Adulttieren heranwachsen. I: Schwanzende einiger gescheideter Mikrofilarien: a: *Wuchereria bancrofti*, b: *Brugia malayi*, c: *Loa loa*. II: Entwicklung der Mikrofilarie im Überträger zur metazyklischen Form: a: Mikrofilarie aus dem Blut, a-e: Entwicklungsperiode bis zur ersten Häutung, f: Streckungswachstum bis zur zweiten Häutung. III: *„Mikrofilaria malayi"*. Damit ist der Kreislauf geschlossen. Aus: PIEKARSKI (1987), mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media.

## 1. Einleitung

Auch wenn das klassische Krankheitsbild der lymphatischen Filariose, die Elephantiasis, der Menschheit bereits im Altertum bekannt war – so zeigen eine Statue des Pharao Mentuhotep III (ca. 2000 Jahre v. Chr.) deutlich geschwollene Beine und ein Torso einer nigerianischen Terracotta-Figur aus der Nok-Periode (500-200 v. Chr.) ein deutlich vergrößertes Skrotum, wurden die Erreger dieses Krankheitsbildes erst in der zweiten Hälfte des 19. und ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts entdeckt. Heute kennen wir drei Helminthen-Spezies, die beim Menschen eine lymphatische Filariose verursachen können, alle drei gehören der Familie Onchocercidae (Unterordnung: Spirurina, Überfamilie: Filarioidea) an: *Wuchereria bancrofti* (COBBOLD, 1877) sensu SEURAT, 1921; *B. malayi* (BRUG, 1927) sensu BUCKELY, 1958 und *B. timori* PARTONO et al., 1977 (COBBOLD 1877; BRUG 1927; BUCKLEY 1958; PARTONO et al. 1977). Darüber hinaus wurden bis heute vier weitere Filarien-Spezies (*W. lewisi* SCHACHER, 1969 (SCHACHER, 1969); *Brugia beaveri* ASH & LITTLE, 1964; *B. guyanensis* ORIHEL, 1964 (ORIHEL 1964; BAIRD & NEAFIE 1988); *B. pahangi* (BUCKLEY & EDESON, 1956) des Menschen beschrieben, ihre medizinische Bedeutung ist allerdings unerheblich (Tab. 1). Im Folgenden werden daher ausschließlich die „klassischen" Erreger der lymphatischen Filariose behandelt: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* und *B. timori*.

## 2. Historisches

Der französische Chirurg Jean-Nicolas DEMARQUAY war der erste, der im Jahre 1863 wurmähnliche Gebilde in der Hydrozelenflüssigkeit eines aus Kuba stammenden Patienten finden konnte (DEMARQUAY 1863). Otto Edward WUCHERER fand im Jahre 1868 im Urin eines brasilianischen Patienten mit Hämatochylurie Würmer (WUCHERER 1868). Schließlich war es LEWIS im Jahre 1872, der im Blut eines Patienten Mikrofilarien nachweisen konnte. Im Jahre 1876 wurde vom Parasitologen und Arzt Josef BANCROFT ein adultes Wurmweibchen in einem Abszess auf dem Arm eines Fleischhauers entdeckt (COBBOLD 1877).

Am 10. August des Jahres 1878 fütterte der schottische Parasitologe Patrick MANSON einige Stechmücken (vermutlich *Culex quinquefasciatus*, der – wie wir heute wissen – einer der wichtigsten Vektoren von *W. bancrofti* ist) mit dem Blut seines mikrofilariämischen Gärtners Hin-Lo und konnte damit die weitere Entwicklung der Filarien in den Insekten nicht nur ausführlich studieren (MANSON 1878a, b, 1884; MANSON-BAHR 1929); MANSON war damit der Erste überhaupt, der die Übertragung eines Erregers durch Arthropoden beschrieb (DÖNGES

1980). Es war auch MANSON, der die nächtliche Periodizität der Mikrofilarien im Blut des Menschen entdeckte: Patrick MANSON hatte zwei Assistenten, einer arbeitete untertags, der andere in der Nacht (MANSON 1880a). Ihm war aufgefallen, dass der in der Nacht arbeitende Assistent sehr viel häufiger Mikrofilarien in den Blutausstrichen von Filariose-Patienten detektierte als der untertags arbeitende Mitarbeiter. Daraufhin ließ MANSON bei denselben Patienten serielle Blutabnahmen über Tag und Nacht durchführen; dieses Experiment bestätigte seine Beobachtung, dass die Mikrofilarien im Blut dieser Patienten vor allem in der Nacht zirkulieren, untertags hingegen nicht oder nur in geringen Zahlen nachweisbar waren. (MANSON 1880a, b, c). Auch MYERS (1881) und MCKENZIE (1881) konnten schließlich MANSONS Beobachtungen bestätigen.

Im Jahre 1927 entdeckten die zwei Parasitologen Herren LICHTENSTEIN und BRUG, in Indonesien Mikrofilarien, die sich morphologisch deutlich von jenen von *Wuchereria bancrofti* unterschieden; sie nannten die neue Spezies *Filaria malayi* (BRUG 1927; LICHTENSTEIN 1927; BRUG 1928, BRUG & DE ROOK 1930). In den 1960er Jahren wurde schließlich *B. timori* in Portugiesisch-Timor als eigene Spezies von DAVID & EDESON (1965) beschrieben.

## 3. Biologie des Erregers und der Überträger (Abb. 1)

Die weißlichen, fadenförmigen Adulttiere (*Wuchereria bancrofti*: ♀ bis zu 10 cm, ♂ bis zu 4 cm; *Brugia malayi*: ♀ bis 8 cm, ♂ bis 3 cm; *B. timori*: ♀ bis 3 cm; ♂ bis zu 2 cm) leben im Bindegewebe, den Lymphgefäßen und Lymphknoten des Menschen. Die Weibchen produzieren Eier, die bereits ausgebildete Larven enthalten (ovovivipar); durch einen Streckungsprozess entstehen „gescheidete“ Mikrofilarien, indem die Larven in der Eihülle verbleiben. Die Mikrofilarien (*Wuchereria bancrofti*: 260-320 x 8-10 µm; *Brugia malayi*: 200-270 x 5-8 µm; *B. timori*: 320 x 6 µm) unterliegen einem zirkadianen Rhythmus und sind vor allem in den Nachtstunden im peripheren Blut nachweisbar; untertags halten sie sich vor allem in den Kapillaren der Lunge auf. Die Mikrofilarien-Periodizidät ist vor allem eine Adaptation an die Aktivität der Vektoren und wird von der Körpertemperatur, der Atemfrequenz und dem Sauerstoffgehalt des Blutes beeinflusst. Die Umkehr des Tagesrhythmus des Wirts kehrt nach einiger Zeit auch den Rhythmus der Mikrofilarien um (DÖNGES 1980). Es gibt allerdings in bestimmten Gebieten Stämme, die von tagaktiven Stechmücken-Arten übertragen werden und deren Mikrofilarien tagsüber im Blut kreisen. Die Weibchen produzieren bis zu 6 Jahre lang Mikrofilarien, die eine Lebensdauer von etwa 1 Jahr haben.

Zur weiteren Entwicklung müssen die Mikrofilarien von bestimmten, nachtaktiven Stechmückenarten (*Wuchereria bancrofti*: *Anopheles-*, *Aedes-* und *Culex-*Arten; *Brugia malayi*: *Mansonia-*, *Anopheles-* und *Culex-*Arten; *Brugia timori*: v. a. *Anopheles barbirostris*) beim Blutsaugen aufgenommen werden; die Larven durchbohren die Magenwand und wandern in die Thoraxmuskulatur ein, wo sie 4-10 Stunden nach der Blutmahlzeit der Mücke zur Ruhe kommen und sich zu einem bewegungslosen, mehr oder weniger wurstförmigen Stadium entwickeln. Nach einer zweimaligen Häutung zur infektiösen L3-Larve (Größe: ca. 1500 x 20 µm) werden sie wiederum beweglich und wandern – als so genannte metazyklische Larven – über das Hämatozöl in das Labium, die Stechborstenscheide der Mücke. Die Entwicklungsdauer der Larven in der Mücke ist temperaturabhängig und beträgt bei 27-30 °C etwa neun bis 12 Tage, unter 22 °C findet in der Mücke keine Weiterentwicklung statt. Setzt die infizierte Mücke zu einem Stechakt an, beginnt sie ihre Stechborsten mit der Frequenz eines Presslufthammers in die Haut des Menschen zu versenken. Die metazyklischen Larven brechen (meist an einer Knickstelle) durch die dünnwandige Stechborstenscheide und dringen aktiv (meist über den Stichkanal) in die Haut des Menschen ein. Bei einem Mückenstich können bis zu 60 Larven auf den Menschen übertragen werden (PIEKARSKI 1987). Die Filarien sind erst nach 7 bis 8 (*Wuchereria bancrofti*), 3 (*Brugia timori*) bzw. 2 Monaten (*B. malayi*) geschlechtsreif. Die auf den Pazifischen Inseln vorkommende subperiodische *W. bancrofti* zeigt keine Periodizität und wird vor allem durch tagsüber fliegende *Aedes-*Spezies (v.a. *A. scutellaris*) übertragen; auch von *Brugia malayi* gibt es eine subperiodische Form ohne ausgeprägte Periodizität.

Im Endwirt Mensch finden sich die eingedrungenen metazyklischen Larven innerhalb von 24 Stunden im zuständigen regionalen Lymphknoten, wo sie zu Adulttieren heranreifen. Die ersten Mikrofilarien von *Wuchereria bancrofti* treten nach etwa einem Jahr im peripheren Blut auf, jene von *Brugia malayi* bereits nach drei Monaten.

Es ist eine Tatsache, dass die Inzidenz und Prävalenz lymphatischer Filariosen, insbesondere der *Wuchereria-*Filariose, in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. Ursache dafür ist einerseits die zunehmende Verstädterung und Industrialisierung, andererseits das breite Spektrum potentieller Zwischenwirte, wodurch nach dem Zuzug infizierter Menschen in die Städte eine Intensivierung der Übertragung erfolgte. Einer der wichtigsten Überträger von *Wuchereria bancrofti* stellt *Culex quinquefasciatus* dar, der auch in (stark) verschmutztem Wasser in urbanen und semi-urbanen Bereichen (z. B. Slumvierteln) brüten kann und der vor allem in der ers-

**Tab. 1**: Übersicht über die wichtigsten Spezies, die eine lymphatische Filariose hervorrufen; ÄTH: Äthiopische Region: i. e. Afrika südlich der Sahara; AUS: Australasiatische Region (= Landmassen östlich der Wallace-Linie); NEA: Neoartische Region (=Nord-Amerika); NEO: Neotropische Region (= Mittel- und Südamerika); OR: Orientalische Region (= Region vom Himalaya bis zur Wallace-Linie); PAL: Paläarktische Region (Afrika nördlich der Sahara, Europa, Asien nördlich des Himalaya, Japan).

| Spezies | Vorkommen und Häufigkeit | Endwirt | Zwischenwirt | Übertragung | Mikrofilarien Morphologische Parameter | Mikrofilarien/Andere Unterscheidungskriterien | Literatur |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Wuchereria bancrofti* (Cobbold, 1877) Seurat, 1921 | Weit verbreitet in den Subtropen und Tropen (PAL, OR; AUS, NEO) | Mensch | Culicidae (*Anopheles* spp., *Aedes* spp., *Culex* spp.) | Aktives Eindringen der 3. Larve während der Blutmahlzeit der Stechmücke | Größe: 275-300 x 8-10 µm Nur wenige Körperwindungen Giemsa-Färbung: Scheide rosa, Hämatoxylin: Scheide blass-rosa Schwanzende: keine Nuklei in der Schwanzspitze | Blutabnahme für Mikrofilariennachweis: in der Nacht, am besten um Mitternacht; Unterscheidung von *Brugia* spp. und *Loa loa*: Schwanzspitze Unterscheidung von *Mansonella* spp.: größere Körperlänge und Präsenz einer Scheide | Coombs & Crompton (1991), Ashford & Crewe (2003) |
| *Wuchereria lewisi* Schacher, 1969 (heute inkludiert in *W. bancrofti*) | Brasilien | Mensch | Culicidae | Aktives Eindringen der 3. Larve während der Blutmahlzeit der Stechmücke | keine sichere Unterscheidung von *W. bancrofti* | vermutlich synonym mit *W. bancrofti* | Coombs & Crompton (1991), Ashford & Crewe (2003) |
| *Brugia beaveri* Ash & Little 1964 | NEA (USA, Louisiana); bislang wurden 6 Human-Fälle bekannt | Mensch; *Lynx rufus* (Rotluchs), *Mustela vision* (Amerikanischer Nerz), *Procyon lotor* (Waschbär) | Vermutlich Culicidae | Vermutlich aktives Einwandern der L3-Larven in den Stichkanal der Stechmücke | | | Schlesinger et al.1977), Coombs & Crompton (1991), Ashford & Crewe (2003) |
| *Brugia guyanensis* Orihel, 1964 | NEO (Peru) | Mensch; *Nasua nasua* (Südamerikanischer Nasenbär) | Unbekannt | Vermutlich aktives Einwandern der L3-Larven in den Stichkanal der Stechmücke | | | Baird & Neafie (1986), Coombs & Crompton (1991), Ashford & Crewe (2003) |
| *Brugia malayi* (Brug, 1927) sensu Buckley, 1958 | OR (z. B. Indien, Indonesien, Philippinen, Vietnam, Thailand) | Mensch; Affen (z. B. *Macaca irus*/Javaneraffe, *Manis javanica*/ Javanisches Schuppentier), Katze | Culicidae *Anopheles* spp., (*Aedes* spp., *Mansonia* spp.) | Aktives Eindringen der 3. Larve während der Blutmahlzeit der Stechmücke | Größe: 200-275x5-6 µm Meist mehrere eckige Körperwindungen; Nuklei dicht und dunkel gefärbt Schwanzende: 2 Nuklei an der Schwanzspitze, die sich uneinheitlich verjüngen | Blutabnahme für Mikrofilariennachweis: in der Nacht, am besten um Mitternacht; Unterscheidung von *W. bancrofti* durch stärker gefärbte Scheide und Nuklei, geknickten Körper und Schwanzspitze; Unterscheidung von *B. timori:* geringere Größe und stärker gefärbte Scheide | Dissanaike (1986), Coombs & Crompton (1991), Ashford & Crewe (2003) |
| *Brugia pahangi* (Buckley & Edeson, 1956) | OR (West-Malaysia, Indonesien) | Karnivore (Hund, Katze u. a. Säuger; experimentell auch Mensch) | Culicidae (z. B. *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp. | Aktives Eindringen der 3. Larve während der Blutmahlzeit der Stechmücke | | | Edeson et al. (1960) |
| *Brugia timori* Partono, Purnomo, Dennis, Atmosoedjono, Oemijati & Cross, 1977 | AUS (Kleinere Sundainseln) | Mensch | Culicidae: *Anopheles* spp. | Aktives Eindringen der 3. Larve während der Blutmahlzeit der Stechmücke | Unterscheidung zwischen *B. malayi* und *B. timori:* Größe: 290-325x5-6 µm Scheide nur schwach oder gar nicht durch Giemsa anfärbbar; Körpernuklei sind weniger dicht und der kernfreie Raum am Kopfende ist länger Schwanzspitze: Ähnlich wie *B. malayi* (2 Nuklei am Schwanzende) | Blutabnahme für Mikrofilariennachweis: in der Nacht, am besten um Mitternacht; nur prävalent auf den Kleineren Sundainseln | Partono et al. (1977), Coombs & Crompton (1991), Ashford & Crewe (2003) |

ten Nachthälfte sticht. Hingegen spielen *Anopheles gambiae* (wichtigster Vektor in Westafrika) und *A. funestus* nur in ländlichen Bereichen eine Rolle, sie meiden die Städte. *Mansonia*-Arten stellen wichtige Vektoren für *Brugia malayi* dar, gelegentlich auch für *Wuchereria bancrofti*.

## 4. Häufigkeit und geographische Verbreitung der lymphatischen Filariose

Die tatsächliche Häufigkeit der lymphatischen Filariosen ist unbekannt. Die Krankheit ist in 76 Ländern nachgewiesen (*Wuchereria bancrofti*: v. a. Afrika, Süd-, Südost-Asien, südpazifische Region, Haiti, Dominikanische Republik, Costa Rica, Guyana, Surinam und Brasilien; *Brugia malayi*: v. a. Malaysia, China, Philippinen, Sri Lanka, Thailand, Indonesien, Indien, Pakistan; *B. timori*: Indonesien: Timor, Flores). Rezenten Schätzungen zufolge rechnet man weltweit mit 120 Millionen infizierten Menschen. Von diesen haben 83 Millionen ein beeinträchtiges Lymphgefäßsystem, 23 Millionen Männer haben eine Hydrozele, 15 Millionen Menschen haben eine Elephantiasis und mehrere Millionen leiden unter Filarien-bedingten Fieberattacken sowie an Lymphadenitis. Über 90 % aller Filariose-Fälle werden durch *Wuchereria bancrofti* hervorgerufen (MELROSE 2004).

## 5. Pathogenese und Klinik

Die klinische Symptomatik ist Folge der in den Lymphknoten und Lymphgefäßen lebenden adulten Filarien, die lokale Entzündungen und eine zunehmende Hyperplasie, Blockade und Obstruktion der Lymphgefäße induzieren können. In Filarien-endemischen Gebieten findet man fünf verschiedene Gruppen von Patienten (MELROSE 2004):

### a) Exponierte Personen ohne Anhaltspunkt für eine Filariose („endemic normals“):

Ob es sich bei dieser Gruppe tatsächlich um Filarien-immune Personen handelt, muss dahingestellt bleiben, da sich in manchen Studien gezeigt hat, dass Personen, die als „endemic normals“ bezeichnet worden waren, in Wirklichkeit kryptische Infektionen aufwiesen. Mit großer Wahrscheinlichkeit handelt es sich dabei zum großen Teil um Träger adulter Filarien in der Präpatenzphase der Infektion (DAY 1991).

### b) Asymptomatische, Mikrofilarien tragende Personen

Diese Gruppe ist die umfangreichste; asymptomatische Menschen mit Mikrofilariämie leben in allen Endemiegebieten und finden sich bereits bei Kindern ab dem 14. Lebensmonat (LOWMAN 1944). Diese Manifestation wird oft auch als „Nicht-Krankheit“ angesehen, dieser Zustand kann allerdings viele Jahre, ja Jahrzehnte bestehen, ohne dass die Krankheit fortschreitet (OTTESEN 1992). Neuere Studien haben allerdings gezeigt, dass die „asymptomatische Mikrofilariämie“ keine benigne Phase der lymphatischen Filariose darstellt und dass in dieser Phase beträchtliche lymphatische Gewebs- und Organschäden entstehen können (FREEDMAN et al. 1994; OTTESEN 1994; DISSANAYAKE et al. 1995; FREEDMAN et al. 1995).

### c) Personen mit einer akuten Filariose mit oder ohne Mikrofilariämie

In Endemiegebieten können akute Attacken bereits im Säuglingsalter von drei Monaten auftreten, meist jedoch erst bei älteren Kindern oder jungen Erwachsenen. Die häufigste Manifestation der akuten Filariose ist die Adenolymphadenitis (ADL), die durch intensive Lymphangitis und Lymphadenitis mit retrograder Ausdehnung vom befallenen Lymphknoten mit Rötung der darüberliegenden Haut charakterisiert ist. Diese Attacken sind gewöhnlich von Schüttelfrost und Fieber („Filarienfieber“ oder „Elephantoides Fieber“) begleitet. Bei Männern können zusätzlich eine Orchitis, Epididymitis und akute Hydrozelen auftreten. Jede Episode dauert etwa ein Woche lang und endet spontan. DREYER et al. (1999c) haben in einer Studie gezeigt, dass die Ätiologie der ADL durch eine komplexe Kombination einer Filarien-Infestation mit einer bakteriellen und/oder Pilzinfektion geprägt ist. Es hat sich darüber hinaus gezeigt, dass die von den Filarien induzierten Entzündungsreaktionen vornehmlich von Lipopolysachariden, die von in weiblichen Würmern befindlichen endosymbiontisch lebenden Wolbachien stammen, hervorgerufen werden.

### d) Personen mit chronischer Filariose mit oder ohne Mikrofilariämie

Die chronische Phase der lymphatischen Filariose beginnt meist mit einem persistierenden Arm- oder Bein-Lymphödem oder dem Auftreten einer Hydrozele nach einer akuten Attacke (EVANS et al. 1993); der Entwicklungsprozess vom Lymphödem zur Hydrozele oder zur Elephantiasis ist übergangslos, wobei es durch die Destruktion der Lymphgefäße (Ektasien, Obstruktion, Kollateralbildungen) zu ausgedehnten, später nicht mehr reversiblen Lymphödemen der Arme, Beine, der Geschlechtsorgane sowie der weiblichen Brust kommen kann. Chylurie, Orchitis, Hydrozele, Elephantiasis des Skrotums, Gelenks- und Pleuraergüsse werden nicht selten beobachtet. Dermale Superinfektionen durch Bak-



**Abb. 2**: Krankheitsbild einer fortgeschrittenen Elephantiasis an beiden unteren Extremitäten (CDC Photo).

terien und Pilze können bei einer fibrösen Umbildung und Verdickung der Haut auftreten. Bei *Wuchereria*-Infestationen sind meist die Lymphgefäße der Genitalorgane und der unteren Extremitäten (Abb. 2) bei *Brugia*-Infestationen oft nur die distalen Bereiche der (unteren) Extremitäten betroffen.

### e) Personen mit tropischer pulmonaler Eosinophilie (TPE)

Klinisch ist die TPE durch meist in der Nacht auftretenden Husten und Asthma, eitrigen Auswurf, Dyspnoe und pulmonale Infiltrate, die sich im Röntgenbild als „Schneeflocke" manifestieren, charakterisiert. Ursache für die Symptomatik ist eine hyperergische Immunantwort auf *Wuchereria*- bzw. *Brugia*-Antigene mit extrem hohen IgE- und IgG-Spiegeln und einer hohen Eosinophilie. Die Akkumulation von Eosinophilen bedingt die permanente Ausschüttung von kationischem Protein und freien Radikalen und kann zur Fibrose und zur dauernden Lungenschädigung führen. Die TPE kommt vor allem in Südindien und Teilen Südostasiens vor, ist hingegen selten in Papua-Neuguinea und Afrika.

## 6. Diagnostik

Fieber und Lymphangio- bzw. Lymphadenopathien sowie Hydrozele oder Elephantiasis sollten bei Patienten aus Endemiegebieten an eine lymphatische Filariose denken lassen. Das weitere Procedere sieht vor allem den Einsatz labordiagnostischer Methoden vor, mit deren Hilfe entweder Mikrofilarien (durch Färbung oder verschiedene Konzentrationsverfahren, z. B. Knott'sches Verfahren), aber auch Filarienantigene (in Blut, Serum, Speichel, Harn) (Aspöck & Auer 1998, 1999, Auer & Walochnik 2006) und Filarien-DNS (Blut, Sputum, Plasma, Harn und Paraffinschnitten) (Abbasi et al. 1996; Lizotte et al. 1994; McCarthy et al. 1996; Lucena et al. 1998; Auer & Walochnik 2006) nachgewiesen werden können. Auch stehen zahlreiche serologische Tests zum Nachweis spezifischer Antikörper zur Verfügung (Melrose 2004). Hauttests wurden vor allem in der Zeit zwischen 1940 und 1970 eingesetzt, gelten aber heute als obsolet (Kagan 1963; Desowitz et al. 1966; Ambroise-Thomas 1974). Adulttiere können mittels Ultraschalltechnik sichtbar gemacht werden (Amaral et al. 1994; Dreyer et al. 1999a, b). Für den Nachweis der Mikrofilarien im Blut ist allerdings der Zeitpunkt der Blutabnahme zu berücksichtigen, bei Mikrofilarien mit nächtlicher Periodizität muss etwa um Mitternacht, bei Mikrofilarien mit diurnaler Periodizität um die Mittagszeit Blut abgenommen werden. Durch den Einsatz des Diethylcarbamacin (DEC)-Provokationstests, – dabei wird dem Patienten untertags DEC in subtherapeutischer Dosis verabreicht, was die Mikrofilarien veranlasst, die Lunge zu verlassen und das periphere Blut aufzusuchen – können die „provozierten" Mikrofilarien auch untertags im peripheren Blut nachgewiesen werden. Die Sensitivität des Nachweises ist allerdings geringer als bei einer nächtlichen Blutabnahme. Darüber hinaus kann die Verabreichung von DEC, insbesondere in Gebieten, in denen auch *Onchocerca volvulus* und/oder auch *Loa loa* vorkommen, zu z. T. schweren Nebenwirkungen. (z. B. Fieber, Lymphadenitis, Arthralgien, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hypotension, Urtikaria) führen. Andere Antihelminthika (z. B. Albendazol, Ivermectin) sind hingegen nicht in der Lage die Mikrofilarien zu veranlassen, sich auch untertags im peripheren Blut aufzuhalten (Dunyo et al. 1999).

## 7. Therapie

Seit mehr als 50 Jahre stellt das Piperazinderivat Diethylcarbamacin (DEC, Hetrazan®, Banocide®, Notezine®) das Medikament der Wahl in der Behandlung der lymphatischen Filariose dar (James & Gilles 1985; MacKenzie & Kron 1985; Campbell & Rew 1986). DEC wird oral verabreicht, wird sehr schnell resorbiert und kann bereits 25 Minuten nach oraler Aufnahme in sämtlichen Organen nachgewiesen werden. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt zwischen 6,1 und 8,1 Stunden. DEC wirkt sowohl auf die Parasiten selbst, zeigt aber auch Wirkung im Wirt-Parasit-Interaktionsbereich: Überstimulation des neuromuskulären Systems mit erhöhter Beweglichkeit der Parasiten, Inhibierung des Enzymmetabolismus des Parasiten, Aktivierung des

Komplementsystems auf der Parasitenoberfläche, Aktivierung von Eosinophilen und Stimulation der Produktion von eosinophilem kationischem Protein, Verstärkung der Eosinophilen-abhängigen, Antikörper-vermittelten Destruktion der Parasiten, Verstärkung der Adhäsion von Parasiten an Phagozyten und Antikörper-produzierende Zellen. Diethylcarbamacin hat vor allem mikrofilarizide Wirkung, soll aber auch gegen adulte Filarien eine gewisse Wirkung aufweisen. Die Standarddosierung: *Wuchereria bancrofti:* 6 mg /kg KG/die, 12 Tage Gesamtdosis 72 mg/kg KG; *Brugia malayi* und *B. timori*: Gesamtdosis von 36 mg/kg KG (JAMES & GILLIES 1985; WHO 1992, 1994; HÖRAUF & BURCHARD 2010). Die Nebenwirkungen von DEC umfassen Fieber, Knotenbildungen, Lymphangitis, Arthralgien, Hypotension, Kopfschmerzen und Epididymitis.

Ivermectin (Stromectol®), das heute das Standardmedikament in der Behandlung der Onchozerkose darstellt, weist auch gegen *Wuchereria bancrofti* und *Brugia* sp. – auch in Kombination mit DEC verabreicht – in einer Dosierung von 400 µg/kg KG (oder höher) hohe mikrofilarizide Wirkung auf. Die Nebenwirkungsrate von Ivermectin ist deutlich geringer als jene von DEC und umfasst vor allem milde Grippe-ähnliche Symptome (Literaturübersicht: MELROSE 2004). Im Übrigen gibt es deutliche Hinweise darauf, dass Ivermectin, das von den Überträgermücken beim Blutsaugen an in Behandlung befindlichen Patienten aufgenommen wird, eine deutliche Beeinträchtigung des Überlebens und der Fertilität der Stechmücken induziert (TESH & GUZMAN 1990; NASR et al. 1996; BOCKARIE et al. 1999).

Auch Albendazol (Zentel®, Eskazole®) gilt als effektives mikrofilarizides Antihelminthikum, dessen Effektivität sich durch eine kombinierte Verabreichung mit DEC oder Ivermectin noch steigern lässt (ADDISS & LOUIS-CHARLES 1997, ADDISS et al. 1997).

Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass auch das Antibiotikum Doxycyclin in über 85 % zum Absterben der Würmer führt. Doxocyclin führt zur Depletion der in den Filarien lebenden Wolbachien (s. unten). Aufgrund der besseren Verträglichkeit ist dem Doxycyclin (*Wuchereria bancrofti*: 200 mg/die für 4 Wochen; *Brugia malayi*, *B. timori*: 100 mg für 6 Wochen) gegenüber dem DEC der Vorzug zu geben.

## 8. Prophylaxe

Prophylaktische Maßnahmen beruhen in erster Linie auf der Benutzung von Moskitonetzen und der Verwendung von Repellentien zur Mückenabwehr. Es gibt keine Impfung, und auch eine Chemoprophylaxe steht nicht zur Diskussion.

## 9. Der Endosymbiont *Wolbachia* sp.

*Wolbachia* ist ein Genus-Name für gramnegative, intrazelluläre Bakterien, die v. a. in Arthropoden parasitieren. Bereits in den 1970er Jahren wurden sie von mehreren Forschern im Elektronenmikroskop in verschiedenen Filarien-Spezies nachgewiesen (MCLAREN et al. 1975; VINCENT et al. 1975; KOZEK 1977, KOZEK & FIGUEROA 1977). Heute wissen wir, dass (1) die zur Ordnung der Rickettsiales und zur Familie der Anaplasmataceae zählenden Wolbachien lebensnotwendige Endosymbionten der Filarien darstellen (HÖRAUF & BURCHARD 2010); (2) sie vornehmlich in den Ovarien und Oozyten weiblicher Filarien leben und vertikal über das Zytoplasma der Eier auf die Nachkommen übertragen werden; (3) sie zur Feminisierung der Filarien führen können; (4) sie Parthenogenese induzieren und selektiv männliche Würmer töten; (5) sie in der Pathogenese der Filariosen eine wichtige Rolle spielen, und (6) die Behandlung von Patienten mit lymphatischer Filariose mit Doxycyclin zu einer wesentlichen Verringerung der Mikrofilariämie (v. a. durch Inhibition der larvalen Entwicklung durch Unterbindung des Häutungsprozesses) führt (SIRONI et al. 1995; TAYLOR & HÖRAUF 1999, TAYLOR et al. 2005). Wolbachien wurden bislang in *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. timori*, *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*, *Dirofilaria repens*, *D. immitis* und in vielen anderen Spezies nachgewiesen (TAYLOR & HÖRAUF 1999, TAYLOR et al. 2005; RAO 2005).

## 10. Dank

Wir danken Herrn Eric GRAFMAN vom CDC Atlanta (USA) CDC/PHIL Projects und Herrn Dr. Norman PIENIAZEK (CDC) für die liebenswürdige Bereitstellung der Fotografie einer Elephantiasis sehr herzlich. Ebenso danken wir dem Springer Verlag für die freundliche Erlaubnis der Reproduktion der Abbildung 1.

## 11. Zusammenfassung

Diese Arbeit stellt eine Übersicht über die drei wichtigsten humanpathogenen Erreger lymphatischer Filariose dar: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* und *B. timori*. Weltweit leben 120 Millionen Menschen in 76 Ländern Afrikas, Amerikas und Asiens, die mit einem der genannten Erreger infiziert sind; *Wuchereria bancrofti* kommt dabei die weitaus größte Bedeutung zu. Die bis zu 10 cm langen adulten Filarien (Makrofilarien) leben im Bindegewebe, den Lymphknoten und Lymphgefäßen des Menschen; die weiblichen Würmer produzieren Mikrofilarien, die einem zirkadianen Rhythmus unterliegen und meist nur des Nachts im peripheren Blut zirkulieren. Die Mikrofilarien werden von Stechmücken (Familie: Culicidae) bei der Blutmahlzeit aufgenommen

und gelangen in die Thoraxmuskulatur, wo sie sich häuten und innerhalb von mehreren Tagen zur infektiösen metazyklischen Larve entwickeln. Bei einer neuerlichen Blutaufnahme durchbrechen die metazyklischen Larven die Stechborstenscheide der Mücke und dringen aktiv in die Haut des Menschen ein. Das klinische Bild der lymphatischen Filariose ist pleomorph, man unterscheidet heute fünf verschiedene Personengruppen: 1) Exponierte Personen ohne Anhaltspunkt für eine Filariose („endemic normals"), 2) Asymptomatische, Mikrofilarien tragende Personen, 3) Personen mit einer akuten Filariose mit oder ohne Mikrofilariämie, 4) Personen mit chronischer Filariose mit oder ohne Mikrofilariämie, und 5) Personen mit tropischer pulmonaler Eosinophilie (TPE). Kapitel über die diagnostischen, therapeutischen und prophylaktischen Möglichkeiten ergänzen diese Übersicht.

## 12. Literatur


ABBASI I., HAMBURGER J., GITHURE J., OCHOLA J.J., AGURE R., KOECH D.K., RAMZY R., GAD A. & S.WILLIAMS (1996): Detection of *Wuchereria bancrofti* DNA in patient`s sputum by the polymerase reaction. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. **90**: 531-532.

ADDISS D.G. & J. LOUIS-CHARLES (1997): Feasability and effectiveness of treatment with filarial-associated lymphoedema in Haiti: preliminary results. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **57** (Suppl.): 215.

ADDISS D.G., BEACH M.J., STREIT D.G., LUTWICK S., LECONTE F.H., LAFONTANT J.G., HIGHTOWER A.W. & P.J. LAMMIE (1997): Randomised placebo-controlled comparison of ivermectin and albendazole alone and in combination for *Wuchereria bancrofti* microfilariaemia in Haitian children. — Lancet **350**: 480-484.

AMARAL F., DREYER G., FIGUEREDO-SILVA J., NOROES J., CAVALCANTI A., SAMICO S.C., SANTOS A. & A. COUTINHO (1994): Live adult worms detected by ultrasonography in human Bancroftian filariasis. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **50**: 753-757.

AMBROISE-THOMAS P. (1974): Immunological diagnosis of human filariasis: present possibilities, difficulties and limitations – review. — Acta Tropica **31**: 108-128.

ASH L.R. & M.D. LITTLE (1964): *Brugia beaveri* sp. n. (Nematoda: Filaroidea) from the racoon (*Procyon lotor*) in Lousiana. — J. Parasitol. **50**: 119-123.

ASHFORD R.W. & W. CREWE (2003): The parasites of *Homo sapiens*. 2nd ed.— Taylor & Francis, London, New York: 1-142.

ASPÖCK H. & H. AUER (1998): Tabellen and Illustrationen zur Laboratoriumsdiagnostik von Parasitosen. Teil 2: Biologische Grundlagen und Übersicht der Untersuchungsmethoden. — Labor Aktuell (Roche Austria) **5/98**: 9-16.

ASPÖCK H. & H. AUER (1999): Tabellen and Illustrationen zur Laboratoriumsdiagnostik von Parasitosen. Teil 4: Diagnostik von Blutparasiten. – Labor Aktuell (Roche) **1/99**: 5- 21.

AUER H. & J. WALOCHNIK (2006): Humanparasitologische Diagnostik. — In: HIEPE T., LUCIUS R. & B. GOTTSTEIN (Hrsg.), Grundzüge der allgemeinen Parasitologie, Parey: 340-354.

BAIRD J. & R.C. NEAFIE (1988): South American brugian filariasis: report of a human infection acquired in Peru. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **39**: 185-188.

BOCKARIE M.J. HII J.L.K., ALEXANDER N.D.E., BOCKARIE F., DAGORO J.W., KAZURA J.W. & M.P. ALPERS (1999): Mass treatment with ivermectin for filariasis control in Papua New Guinea: impact on mosquito survival. — Med. Vet. Entomol. **13**: 120-123.

BRUG S.L. (1927): Een nieuwe Filaria-soort (*Filaria malayi*) parasiterendi bij den mensch (voorloopige mededeeling). — Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie **67**: 750-754.

BRUG S.L. (1928): Filariasis in Nederlandsch-Indie. — Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandsch-Indie **68**: 681-704.

BRUG S.L. & H. DE ROOK (1930): Filariasis in Nederlandsch-Indie ii. De overbrenging von *Filaria malayi*. — Geneeskundig Tijdschrift voor Nerderlandsch-Indie **70**: 451-472.

BUCKELY J.J. (1958): A new genus, *Brugia*, for *Wuchereria* spp. of the *malayi* group. — Abstracts of the papers of the 6th Int. Congr. Trop. Med. Mal.: 35.

BUCKLEY J.J. & J.F. EDESON (1956): On the adult morphology of *Wuchereria* sp. (*malayi*?) from a monkey (*Macaca irus*) and from cats in Malaya, and on *Wuchereria pahangi* n. sp. from a dog and a cat. — J. Helminthol. **30**: 1-20.

CAMPBELL W.C. & R.S. REW (1986): Chemotherapy of Parasitic Diseases. — Plenum Press, New York: 1-684.

COBBOLD T.S. (1877): Discovery of the adult representative of microscopic filarial. — Lancet **2**: 70-71.

COOMBS I. & D.W.T. CROMPTON (1991): A Guide to Human Helminths. — Taylor & Francis, London, New York, Philadelphia: 1-196.

DAVID H.L. & J.F. EDESON (1965): Filariasis in Portugese Timor, with observations of a new microfilariae found in man. — Ann. Trop. Med. Parasitol. **59**: 193-204.

DAY K.P. (1991): The endemic normal in lymphatic filariasis: a static concept. – Parasitol. Today **7**: 341-343.

DEMARQUAY J.N. (1863): Note sur une tumeur des bourses contenant un liquide laiteux (galacocoele de Vidal) et renferment des petits etres vermiformes que l' ont peut considerer comme des helminthes hematoides a l' etat d'embryon. — Gazette Médicale De Paris **18**: 665-667.

DESOWITZ R.S., SAAVE J.J. & T. SAWADA (1966): Studies of the immuno-epidemiology of parasite infection in New Guinea. I. Population studies in the relationship of a skin test to microfilaraemia. — Ann. Trop. Med. Parasitol. **60**: 257-264.

DISSANAYAKE S. (1986): A review of *Brugia* sp. with special reference to *Brugia malayi* and zoonotic infections. — Trop. Biomed. **3**: 67-72.

DISSANAYAKE S., PERLER F.B., XU M., SOUTHWORTH M.W., YEE C.K., WANG S., DREYER G. WATANAWA L., KUMIAWAN A. FUHRMANN J.A. & W.F. PIESSENS (1995): Differential recognition of microfilarial chitinase, a transmission-blocking vaccine candidate antigen by sera from patients with brugian and bancroftian filariasis. — Am. J. Trop. Med. and Hyg. **53**: 289-294.

DÖNGES J. (1980): Parasitologie. — Georg Thieme Verlag Stuttgart: 1-325.

DREYER G., NOROES J., ADDISS D., SANTOS A., MEDEIROS Z. & J. FIGUEREDO-SILVA (1999a): Bancroftian filariasis in a paediatric population: an ultrasonographic study. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. **93**: 633-636.

DREYER G., SANTOS A. & D. ADDISS (1999b): Proposed panel of diagnostic criteria, including the use of ultrasound, to refine the concept of 'endemic normals' in lymphatic filariasis. — Trop. Med. Int. Health **4**: 575-579.

DREYER G., MEDEIROS Z., NETT M.J., LEAL N.C., DE CASTRO L.G. & W.F. PIESSENS (1999c): Acute attacks in the extremities of persons living in an area endemic for bancroftian filariasis: differentiation of two syndromes. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. **93**: 413-417.

DUNYO S.K., NKRUMAH F.K. & P. SIMONSEN (1999): A study on the provocative day test effect of ivermectin and albendazole on nocturnal periodic *Wuchereria bancrofti* microfilaraemia. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. **93**: 608-610.

EDESON J.F.B., WILSON T., WHARTON R.H. & A.B.G. LAING (1960): Experimental transmission of *Brugia malayi* and *B. pahangi* to man. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. **54**: 229-234.

EVANS D.B., GELBAND H. & C. VLASSOF (1993): Social and economic factors and the control of lymphatic filariasis: a review. — Acta Tropica **53**: 1-26.

FREEDMAN D.O., DE ALMEIDA FILO M.J., BESH S., DE SILVA M.C, BRAGA C. & A. MACIEL (1994): Lymphoscintigraphic analysis iof lymphatic abnormalities in symptomatic and asymptomatic human filariasis. — J. Infect. Dis. **170**: 927-933.

FREEDMAN D.O., DE ALMEIDA FILO M.J., BESH S., DE SILVA M.C, BRAGA C., MACIEL A. & A.F. FURTADO (1995): Abnormal lymphatic funczion in presymptomatic bancroftian filariasis. — J. Infect. Dis. **171**: 997-1001.

HÖRAUF A. & G.D. BURCHARD (2010): Filariosen und Drakunkulose. — In: LÖSCHER T. & G.D. BURCHARD (Hrsg.), Tropenmedizin in Klinik und Praxis mit Reise- und Migrationsmedizin. 4. kompl. überarbeitete und erw. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York: 740-769.

JAMES D.M. & H.M. GILLES (1985): Human Antiparasite Drugs. Pharmacology and Usage. John Wiley and Sons, Brisbane.

KAGAN I.G. (1963): A review of the immunologic methods for the diagnosis of filariasis. — J. Parasitol. **49**: 773-798.

KOZEK W.J. (1977): Transovarially-transmitted intracellular microorganisms in adult and larval stages of *Brugia malayi*. — J. Parasitol. **63**: 992-1000.

KOZEK W.J. & M. FIGUEROA (1977): Intracytoplasmic bacteria in *Onchocerca volvulus*. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **26**: 663-678.

LICHTENSTEIN A. (1927): *Filaria*-onderzek te Bireuen. — Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlandch-Indie **67**: 742-749.

LIZOTTE M.R., TANIAWATI S., PARTONO F. & S.A. WILLIAMS (1994): A polymerase chain reaction assay for the detection of *Brugia malayi* in blood. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **51**: 314-321.

LOWMAN E.W. (1944): Incidence of filariasis in children. — US. Navy Med. Bull. **52**: 341-343.

LUCENA W.A., DHALIA R., ABATH F.G.C., LICOLAS L., REGIS L.N. & A.F. FURTADO (1998): Diagnosis of *Wuchereria bancrofti* infection by the polymerase chain reaction using urine and day blood from amicrofilaraemic patients. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. **92**: 290-293.

MANSON P. (1878a): Further observations of *Filaria sanguinis hominis*. — China Imperial Customs. Half Yearly Med. Rep. **1877**: 1-26.

MANSON P. (1878b): On the development of *Filaria sanguinis hominis* and on the mosquito considered as a nurse. — J. Linnean. Soc. (Zool.) **14**: 304-311.

MANSON P. (1880a): Additional notes on *Filaria sanguinis hominis* and filarial disease. — China Imperial Customs. Half Yearly Med. Rep. **1879**: 31-51.

MANSON P. (1880b): Further observations on microfilariae, with descriptions of a new species communicated. — J. Quekett Microscop. Club **6**: 130-140.

MANSON P. (1880c): Additional notes on *Filaria sanguinis hominis* and filarial disease. Discovery of adult *F. bancrofti*. — China Imperial Customs. Half Yearly Med. Rep. **1880**: 13-15.

MANSON P. (1884): The metamorphosis of *Filaria sanguinis hominis* in the mosquito. — Trans. Linnean Soc. London series **2**, **3**: 367-388.

MANSON-BAHR P. (1929): The mechanism of filarial periodicity. — Lancet **2**: 45-47.

MCCARTHY J.S., ZHONG M., GOPINATH R., OTTESEN E.A., WILLIAMS S.A. & T.B. NUTMAN (1996): Evaluation of a polymerase chain reaction-based assay for diagnosis of *Wuchereria bancrofti*. — J. Infect. Dis. **173**: 1510-1514.

MCKENZIE S. (1881): A case of filarial haematochyluria. — Trans. Pathol. Soc. London **33**: 394-410.

MCKENZIE C.D. & M.A. KRON (1985): Diethylcarbamacine: a review of its action in onchocerciais, lymphatic filariasis and inflammation. — Trop. Dis. Bull. **82** (review): R1-R36.

MCLAREN D.J., WORMS M.J, LAURENCE B.R. & M.G. SIMPSON (1975): Microorganisms in filarial larvae (Nematoda). — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. **69**: 509-514.

MELROSE W. (2004): Lymphatic Filariasis: A Review 1862-2002. — Warwick Educational Publishing: 1-80.

MEYER C. (2000): Tropenmedizin. Infektionskrankheiten. — Ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg: 1-400.

MYERS W.W. (1881): Observations on *Filaria sanguinis hominis* in South Formosa. — China Imperial Maritime Customs. Med. Rep. for the half year ended 31st March **21**: 1-21.

NASR N.T., BODGHDADI A.M., ALLAM K.A., WL-ADAWI A.I. & M.I. SOLIMAN (1996): Effect of ivermectin on survival and fecunditiy of *Culex pipiens* the vector of *Wuchereria bancrofti*. — J. Egypt. Parasitol. Soc. **26**: 161-168.

ORIHEL T.C. (1964): *Brugia guyanensis* sp. n. (Nematoda: Filaroidea) from the Coatimundi (*Nasua nasua vittata*) in British Guiana. — J. Parasitol. **50**: 115-118.

OTTESEN E.A. (1992): Infection and disease in lymphatic filariasis: an immunologic perspective. — Parasitology **104**: S71-S79.

OTTESEN E.A. (1994): The human filariases: new understandings, new therapeutic strategies. — Curr. Opin.Infect. Dis. **7**: 550-558.

PARTONO F., PURNOMO A., DENNIS D.T., ATMOSOEDJONO S., OEMIJATI S. & J.H. CROSS (1977): *Brugia timori* sp. n. (Nematoda: Filarioidea) from Flores Island, Indonesia. — J. Parasitol. **63**: 540-546.

PIEKARSKI G. (1987): Medizinische Parasitologie in Tafeln. 3. Aufl. — Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: 1-364.

RAO R.U. (2005): Endosymbiontic *Wolbachia* of parasitic filarial nematodes as drug targets. — Ind. J. Med. Res. **122**: 199-204.

SCHACHER J.F. (1969): Intraspecific variation in microfilariae, with description of *Wuchereria lewisi* sp. nov. (Nematoda, Filarioidea) from man in Brazil. — Ann. Trop. Med. Parasitol. **63**: 341-51.

SCHLESINGER J.J., DUBOIS J.G. & P.C. BEAVER (1977): *Brugia*-like filarial infection acquired in the United States. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **26**: 204-207.

SIRONI M., BANDI C., SACCHI L., DI SACCO B., DANMIANI G. & C. GENCHI (1995): Molecular evidence for a close relative of the arthropod endosymbiont *Wolbachia* in a filarial worm. — Mol. Biochem. Parasitol. **74**: 223-227.

TAYLOR M.J. & A. HÖRAUF (1999): *Wolbachia* bacteria of filarial nematodes. — Parasitol. Today **15**: 437-442.

TAYLOR M.J., BANDI C. & A. HÖRAUF (2005): *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. — Adv. Parasitol. **60**: 245-284.

TESH R.B. & H. GUZMAN (1990): Mortality and infertility in adult mosquitos after ingestion of blood containing ivermectin. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **43**: 229-233.

VINCENT A.L., PORTARO J.K. & L.R. ASH (1975): A comparison of the body wall ultrastructure of *Brugia pahangi* with that of *Brugia malayi.* — J. Parasitol. **63**: 567-570.

WHO (1992): Lymphatic Filariasis: the Disease and its Control. Fifth report of the WHO expert committee on filariasis. — World Health Organisation, Geneva.

WHO (1994): Lymphatic Filariasis: Infection and Disease: Control Strategies. Report of a consultitative meeting held at the Universiti Sains Malaysia. Penang. — World Health Organisation, Geneva.

WUCHERER O.E. (1868): Noticia preliminary sobre vermes de una especie ainda descripta, encontrados na uria de doentes de hematuria intertropical no Brazil. — Gazeta Medica da Bahia **3**: 97-99.

Anschrift der Verfasser:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Herbert AUER
Univ.-Prof. Dr. Horst ASPÖCK
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
E-Mail: herbert.auer@meduniwien.ac.at
horst.aspoeck@meduniwien.ac.at